Aus der 4. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Dennig)

Untersuchungen über die sedative Wirksamkeit von Extractum viburni prunifolii

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin
vorgelegt von

Gertrud Lehr
aus Sablon bei Metz
1. Dezember 1940

Verlagsges. u. Buchdruckerei H. Rombach & Co., Freiburg i. Br.

M 361

Dekan: Prof. Dr. Kreuz.
Referent: Prof. Dr. Dennig.
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

I.

Im Rahmen einer von A. Krautwald begonnenen Untersuchungsreihe über die sedative Wirksamkeit einiger Drogen wurde von mir ein Extrakt von viburni prunifolii untersucht und die Wirkungsweise der gereinigten und pulverisierten Droge an der weißen Ratte geprüft.

Cortex viburni prunifolii ist die Rinde eines in Amerika und Kanada vorkommenden Schneeballbaumes. Der Extrakt wird aus der Rinde des Stammes, der Zweige und Wurzeln, gelegentlich auch aus ganzen Wurzeln gewonnen.

Extrakte aus Viburnumrinden wurden früher häufig bei Uterusaffektionen empfohlen. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis (1) sieht seine Verwendung als Antispasmodicum bei Menstruationsschmerzen und Blutungen, sowie zur Verhütung von Aborten vor. Der Rinde des amerikanischen Schneeballbaumes wird außerdem eine lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem zugeschrieben.

Youngken (2) hat sich eingehend mit der Untersuchung der verschiedenen Viburnumarten befaßt; die Ergebnisse sind jedoch fast ausschließlich botanischer Art. Heyl u. a. (3) haben die Droge analysiert und unter verschiedenen anderen Substanzen (Gerbstoffe, Oxalsäure, Zitronensäure usw.) einen Gehalt an Valeriansäure, ferner ein Harz, das bei der Verseifung Valeriansäure abspaltet, und schließlich ein Alkaloid isoliert.

Untersucht wurde zunächst die von Caesar und Loretz hergestellte, gepulverte und gereinigte Droge. Deren Wirkung wurde danach verglichen mit dem sedativen Effekt einer aus der Droge bereiteten alkoholischen Tinktur. Um einen Maßstab für die Intensität der sedativen Wirksamkeit der untersuchten Droge zu erhalten, wurden ferner Versuchsreihen mit einem ebenfalls von Caesar und Loretz hergestellten pulverisierten Extrakt von Radicis Valerianae, sowie einer Tinktur dieser Droge angestellt. Nachdem Art und Intensität der sedativen Wirkung von Extractum viburni prunifolii genügend bekannt und ein Vergleich zu der Wirkung eines Valerianextraktes erhalten war, wurde noch, um über die unterschiedliche Wirkung der Drogen im Vergleich zu chemisch genau definierten Stoffen Aufschluß zu gewinnen, eine Reihe von Versuchen mit Phenylaethylbarbitursäure (Luminal) unter sonst gleichen Versuchsbedingungen ausgeführt und so die Art der Wirkung und die zur Erzielung eines sedativen Effekts notwendige Dosis ermittelt.

II.

Methodik.

Die Versuche wurden an weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 150—250 g ausgeführt. Die Tiere erhielten als Futter vorwiegend ein Körnermischfutter, trockenes Brot, Wasser und zuweilen Milch. Während der Dauer der Versuche, die sich über vier Monate erstreckten, war eine geringe Gewichtszunahme festzustellen.

Die Prüfung der sedativen Wirksamkeit wurde in „Zitterkäfigen" vorgenommen, wie sie schon mehrfach für ähnliche Untersuchungen angewandt und beschrieben worden sind (4 und 5).

Die Zitterkäfige selbst haben nach Angaben von Krautwald eine Modifikation erfahren. Der Apparat zur Registrierung von Bewegungen kleiner Versuchstiere besteht aus einer viereckigen Metallplatte, welche mittels zweier Spiralfedern auf der einen Seite der Platte und einem elastischen Widerlager an der gegenüberliegenden Seite federnd aufgehängt ist. Die Spannung der Spiralfedern kann durch Verstellen ihrer Aufhängepunkte reguliert werden. Um eine sofortige Rückkehr der durch Bewegungen der Versuchstiere in Schwingung versetzten Bodenplatte in die Ausgangslage zu gewährleisten, ruht die Bodenplatte außerdem noch auf der einen Seite auf kurzen elastischen Federn. Das Gehäuse des Untersuchungskäfigs besteht aus Zelluloid und lagert auf einem fest montierten Rahmengestell. Die federnd aufgehängte Bodenplatte ist mit einem Hebelmechanismus verbunden, durch den die Schwingungen des Bodens übertragen und auf ein Kymographion aufgezeichnet werden. Durch die neue Art der Federung konnte eine größere Empfindlichkeit erzielt werden, so daß auch die Registrierung kleiner Bewegungsausschläge ermöglicht wurde.

Der Untersuchungsgang selbst erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die Untersuchungen, die Krautwald über die sedative Wirkung von Pyridinderivaten (5) vorgenommen hat:

Von jedem Tier wurde zunächst eine Kurve aufgenommen, die dessen Spontanaktivität aufzeichnete. Diese Spontanaktivität, also die Zahl der Bewegungen, die ein Tier ohne Beeinflussung durch die Medikamente oder Umwelteinflüsse macht, ist unter den gleichen Verhältnissen annähernd gleich, für jedes Tier aber individuell verschieden. Viele Minuten völliger Bewegungslosigkeit werden durch kurzdauernde Aktivitätsphasen unterbrochen.

Da Sedativa zur Beeinflussung von Erregungszuständen verwandt werden, wurden die Tiere zur Prüfung der sedativen Wirksamkeit der untersuchten Drogen künstlich erregt. Zu diesem Zwecke wurden 0,020 g/kg Körpergewicht Coffein in wässeriger 1%iger Lösung subcutan injiziert und die Aktivität jedes Tieres nach Coffeingabe aufgezeichnet. In den folgenden Tagen und Wochen wurde dann die Prüfung der Droge vorgenommen. Die zu prüfenden Substanzen wurden für jeden Versuch auf der analytischen Waage abgewogen und in einer Aufschwemmung von maximal 3 ccm lauwarmen Wassers den Tieren mittels Stahlsonde in den Magen eingegeben. Sofort anschließend

wurden jeweils 0,020 g/kg K. G. Coffein subcutan injiziert und dann die Aktivität des Tieres während drei Stunden aufgezeichnet.

Die so erhaltenen Kurven wurden dann verglichen und jeweils an Ruhe-, Coffein- sowie Kurve nach Coffein- plus Drogengabe beobachtet, in welchem Maße die Coffeinerregung durch die zu prüfende Substanz abgeschwächt oder aufgehoben wurde.

Jedes Tier wurde mehrmals zum Versuch herangezogen. Zwischen den einzelnen Versuchen lag jedoch immer eine Ruhepause von mindestens fünf Tagen.

Die Versuche wurden in einem abgelegenen Raume, der gleichmäßig erwärmt war, und in dem sich die Tiere auch sonst befanden, während der Tagesstunden vorgenommen.

III.

Untersuchungsergebnisse.

1. Toxizitätsprüfung von Extractum viburni prunifolii.

Um einen Eindruck von der Wirkungsweise der untersuchten Droge überhaupt zu bekommen, wurde zunächst die Toxizitätsprüfung vorgenommen. Jeweils fünf Tiere erhielten von 2—4 g des Extraktes ebenfalls durch Sonde in der oben beschriebenen Weise. Gleichzeitig wurde immer mehreren Tieren die gleiche Dosis gegeben und diese dann beobachtet. Selbst bei Dosen bis zu 4 g zeigten sich keinerlei Vergiftungserscheinungen; die Ratten saßen lediglich sehr ruhig und in leicht dösigem Zustand mit gesträubtem Fell in den Käfigen. Auf akustische Reize reagierten sie prompt, oft mit großer Lebhaftigkeit. Gehstörungen wurden nicht beobachtet, die Stellreflexe waren erhalten.

Keines der Tiere ist ad exitum gekommen.

2. Prüfung der sedativen Wirkung von:

A. Extractum viburni prunifolii.

Mit der pulverisierten Droge von viburni prunifolii wurden 45 Versuche an 15 Tieren vorgenommen. Es wurde die Wirkung von 0,100, 0,150, 0,175, 0,200, 0,250 und 0,300 g/kg K. G. geprüft. Je nach der Größe der eingegebenen Substanz zeigte sich eine verschiedene Wirksamkeit. Mit 0,100 g/kg war bei zwei von sechs Tieren (R. 7, R. 21) eine mittlere beruhigende Wirkung zu erzielen. R. 7 zeigte nach Abklingen der Erregung, die durch das Sondieren verursacht wird und nach erfolgter Resorption des Sedativums Ruhepausen von 3—6 Minuten, in denen das Tier völlig bewegungslos verharrte. R. 21 zeigte im ganzen kleinere Bewegungen und kleinere Ruhepausen von 2—3 Minuten, die jedoch häufig auftraten. Der Vergleich mit der Coffeinkurve wies eine geringe, aber doch deutlich wahrnehmbare Abschwächung der Coffeinwirkung auf. Bei zwei Tieren (R. 13, R. 20) war ein sedativer Effekt angedeutet, während bei zwei weiteren Tieren keinerlei beruhigende Wirkung zu verzeichnen war. In diesen Kurven wurde die Coffeinerregung unvermindert sichtbar.

Mit 0,150 g/kg K. G. war die sedative Wirkung bei R. 21 verstärkt; die Coffeinwirkung war ganz aufgehoben. Im Ablauf der Kurve fanden sich lange Pausen völliger Bewegungslosigkeit. R. 13, die auf eine Gabe von 0,100 g/kg nur wenig reagierte, zeigte eine deutliche Dämpfung der Coffeinwirkung. Bei drei Tieren war nur ein schwacher sedativer Effekt, bei drei weiteren überhaupt kein Erfolg zu verzeichnen.

Ähnliches Verhalten wurde nach Gaben von 0,175 g/kg K. G. beobachtet. R. 13 wies nach dieser Dosis eine völlige Aufhebung der Coffeinerregung auf, mit absoluten Ruhepausen von 5—8 Minuten und mit Ruheperioden von 20—30 Minuten langer Dauer, die nur etwa alle 5 Minuten durch wenige Bewegungen unterbrochen wurden. Ähnlich verhielt sich R. 29. Drei Tiere ließen wiederum keinen, vier nur einen schwachen sedativen Effekt erkennen.

Von zehn Versuchen mit 0,200 g/kg K. G. konnte bei drei Tieren eine sehr gute Beruhigung erzielt werden, d. h. auf der Kurve waren nur selten Ausschläge von geringer Höhe und längere Ruhepausen zu erkennen. Bei vier Tieren war eine schwache, bei drei keine sedative Wirksamkeit zu verzeichnen. Bei R. 9, die auf 0,150 g/kg überhaupt nicht, auf 0,175 g/kg nur schwach reagiert hatte, war jetzt eine deutliche Coffeindämpfung sichtbar.

Die Versuche mit 0,250 g/kg K. G. zeitigten insofern andersartige Ergebnisse, als bei dieser Dosis eher eine Verminderung des sedativen Effektes wahrnehmbar wurde. R. 29 zeigte wie bei allen Dosierungen auch Beruhigung. R. 13 wies eine deutliche Verminderung des bisher sehr guten Wirkungsgrades auf. R. 9, bei der mit 0,150 g/kg überhaupt kein sedativer Effekt, mit 0,175 g/kg eine geringe und mit 0,200 g/kg eine sehr gute Beruhigung erzielt werden konnte, zeigte jetzt nur noch ganz schwache Beeinflussung. R. 21, die auf 0,100 g/kg und 0,150 g/kg hin eine deutliche Reaktion im Sinne einer sedativen Beeinflussung hatte erkennen lassen, zeigt nach 0,250 g/kg keinerlei Beeinflussung der Coffeinerregung.

Mit 0,300 g/kg K. G. fand sich bei R. 13 in der Kurve wieder eine deutliche Abschwächung der Coffeinerregung. Bei R. 18, die bei 0,100 g/kg eine ganz schwache Wirkung aufgezeigt hatte, trat jetzt in der zweiten Stunde eine deutliche Beruhigung ein. R. 14 zeigt erstmals im Ablauf der Kurve kurze Ruhepausen.

Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts lag zwischen 30 und 90 Minuten nach der Sondierung, meist jedoch fanden sich die ersten Ruhepausen nach 60—70 Minuten. Die Wirkungsdauer ging im allgemeinen über das Ende der dritten Stunde nach der Applikation hinaus.

An den Tieren selbst waren während und nach Beendigung des Versuchs außer ihrem ruhigen Verhalten keinerlei Besonderheiten festzustellen. Gangstörungen, tiefer Schlaf, Aufhebung der Stellreflexe konnten nicht beobachtet werden. Die Tiere saßen zusammengekauert, die Spontanbewegungen erfolgten in der oben beschriebenen Art und Häufigkeit.

B. Tinctura viburni prunifolii.

Nach Abschluß der Versuche mit dem pulverisierten Extrakt wurde aus der Droge eine Tinktur hergestellt und diese mittels Magensonde den Tieren appliziert. Es wurden 30 Versuche an 15 Tieren angestellt.

In der Annhme, daß der Tinktur eine stärkere Wirksamkeit zukomme als der Gesamtdroge, wurde mit einer Menge von 0,050 g/kg K. G. begonnen. Bei dieser Dosierung konnte bei drei von acht Tieren eine sehr gute sedative Wirkung erzielt werden; ein Tier zeigte eine mittlere, eines eine geringe, drei dagegen überhaupt keine Beruhigung.

Tiere, die nach 0,050 g/kg K. G. in ihrer Aktivitätskurve eine Coffeindämpfung erkennen ließen, zeigten diese nach 0,100 g/kg noch in verstärktem Maße; die Bewegungen waren klein und die Phasen absoluter Ruhe bedeutend verlängert. Diejenigen Tiere, die sich bei 0,050 g/kg refraktär verhalten hatten, taten dies auch bei höherer Dosierung.

Anwendung von 0,150 g/kg K. G. ergab ebenfalls wechselnde Ergebnisse. R. 29, die durch 0,050 g/kg nur wenig beruhigt worden war, wies nun einen ausgezeichneten sedativen Erfolg auf. Zwei Tiere zeigten eine mittlere, eines nur eine geringe Abschwächung der Coffeinerregung. Zwei Tiere blieben unbeeinflußt.

Eine weitere Steigerung der Dosis auf 0,200 g/kg K. G. bewirkte bei zwei Tieren, die bei 0,050 g/kg und bei 0,100 g/kg sehr gut im Verhältnis zur eingegebenen Menge reagiert hatten, nur eine minimale Dämpfung der Coffeinerregung. Zwei Tiere zeigten dagegen eine sehr gute Beruhigung. R. 14, die auf Mengen unter 0,200 g/kg nicht ansprach, zeigte jetzt eine mittlere Beruhigung, zwei Tiere, die bei jeder Dosierung gleichbleibende geringe Dämpfung der Coffeinerregung. R. 16 verhielt sich wie bei allen Dosierungen refraktär.

Der Wirkungseintritt war meist etwa nach 60 Minuten zu beobachten. Die Wirkungsdauer hielt auch über die dritte Stunde nach Eingabe der Tinktur von viburni prunifolii an. Einige Tiere, deren Aktivität noch über diesen Zeitpunkt hinaus registriert wurde, waren auch in der vierten Stunde sehr ruhig und ließen die sedative Wirkung der Tinktur erkennen. Seitenlage der Tiere oder Zeichen stärkerer hypnotischer Wirkung konnten jedoch auch nach Applikation der Tinktur selbst bei hoher Dosierung niemals beobachtet werden.

3. Prüfung der sedativen Wirkung von:

A. Extractum Radicis Valerianae.

Um einen Eindruck von der Wirkungsintensität der Droge zu erhalten, wurde zum Vergleich die schon mehrfach und eingehend untersuchte Radix Valerianae mit der gleichen Methode an Ratten geprüft (4, 6, 7, 8, 9, 10). Zur Untersuchung gelangte ein ebenfalls von der Firma Caesar und Loretz bereiteter pulverisierter und gereinigter Extrakt von Radix Valerianae, ferner eine Tinktur der gleichen Droge.

Auf Grund von Vorversuchen wurde mit wesentlich geringeren Dosen begonnen als bei Anwendung von Extract. viburni prunifolii. Schon bei 0,020 g/kg K. G. konnte in drei Versuchen eine deutliche Coffeindämpfung aufgezeigt werden; jedoch waren auch nach Applikation von Valerianextrakt ebenso wie nach Gaben von viburni prunifolii in einem kleinen Teil der Fälle eine nur geringe Wirkung, in einem andern gar keine zu beobachten.

Das gleiche zeigte sich nach einer Dosierung von 0,025, 0,030, 0,040, 0,050 und 0,060 g/kg K. G. Die sedative Wirkung war mit steigender Dosis ausgeprägter, allerdings auch hier nicht einheitlich. Neben wenigen Tieren mit sehr guter Reaktion im Sinne einer sedativen Wirkung zeigte eine größere Anzahl der Tiere eine deutliche aber nur mittlere Beruhigung. Die Ausschläge der Bewegungskurven waren gering, die Ruhepausen waren zahlreich, jedoch nur von kurzer Dauer. Die Zahl der Tiere, auf welche die Darreichung des Sedativums keinen Einfluß ausübte, blieb bei allen Dosierungen ungefähr gleich. Im übrigen waren es immer dieselben Tiere, die sich refraktär verhielten, bei denen nach Applikation von Coffein plus Sedativum eine unbeeinflußte Coffeinerregung wahrzunehmen war. Einige Tiere antworteten auf höhere Dosen mit Steigerung der Erregung.

Der Wirkungsbeginn lag zwischen 30 und 60 Minuten. Eine große Zahl besonders der Tiere, die nur gering beeinflußt waren, zeigten diesen Effekt jedoch erst in der dritten Versuchsstunde.

B. Tinctura Radicis Valerianae.

Bei den Versuchen mit Tinctura Rad. Val. wurde ebenfalls in der Annahme, daß der von allen Ballaststoffen befreiten Droge in Form ihrer Tinktur eine größere Wirksamkeit zukomme, mit niedereren Dosen als bei Verwendung der Droge begonnen.

Mit 0,010 g/kg K. G. konnte jedoch nur bei einem Tier eine brauchbare sedative Wirkung erzielt werden, alle andern zeigten keine oder nur geringe Dämpfung der Coffeinerregung. 0,030 g/kg ergab für R. 29 eine ausgezeichnete sedative Wirkung. R. 23 reagierte auf eine Lösung, die einem alkoholischen Auszug aus 0,030 g/kg Droge entsprach, mit größeren Ruhepausen. Die übrigen Tiere zeigten keine oder eine kaum veränderte Coffeinerregung. Bei der Dosierung von 0,030 g/kg stehen in einem Drittel der Fälle ausgezeichnete, zumindest deutliche Erfolge den übrigen gegenüber, die auch wieder eine geringe bzw. gar keine Beruhigung zeigten.

Bei 0,050 g/kg endlich konnte in jedem Fall eine sedative Wirksamkeit beobachtet werden. Von neun Versuchen wurde bei vier Tieren eine deutliche Coffeindämpfung erzielt, bei einem Tier eine mittlere, bei vier weiteren eine geringe.

Nach den bei einer Dosierung von 0,050 g/kg erzielten Ergebnissen erübrigte sich eine Prüfung höherer Dosen.

Der Wirkungseintritt lag ebenfalls wie nach Eingabe der Droge zwischen 30 und 60 Minuten. Wenn nur eine leichte Wirkung zu verzeichnen war, lag diese meist erst in der dritten Stunde.

4. Acidium phenylaethylbarbituricum = Luminal.

Eine fünfte Versuchsreihe wurde mit Phenylaethylbarbitursäure (Luminal) angestellt. Bei Anwendung von 0,010 g/kg K. G. zeigten nur zwei von sechs Tieren eine sehr gute Dämpfung der Coffeinerregung.

Mit 0,020 g/kg konnte eine eindeutige und einheitliche sedative Wirkung erzielt werden: in 7 von 11 Fällen war eine rasche und ausgiebige Beruhigung feststellbar. Bei den übrigen zeigte sich eine mittlere, bei einem Tier nur eine schwache Wirksamkeit.

Eine Steigerung der Dosis auf 0,040 g/kg bewirkte bei allen Tieren einheitlich eine tiefe Beruhigung. Es waren bei dieser Dosierung lange Pausen völliger Bewegungslosigkeit zu beobachten, die nur selten und kurze Zeit durch Spontanbewegungen unterbrochen wurden. Die Coffeinwirkung war völlig aufgehoben. Die Tiere befanden sich in leicht narkotischem Zustand.

Bei Luminal lag der Wirkungseintritt schon zwischen 15 und 45 Minuten; meist war nach 30 Minuten schon eine deutliche sedative Wirkung zu beobachten.

IV.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

In den 5 Versuchsreihen wurden insgesamt 200 Versuche durchgeführt; davon waren 20 sog. „Leerversuche", 20 Coffeinversuche und 160 Versuche mit den zu prüfenden Substanzen.

Die Auswertung der Kurven ergab, daß viburnum prunifolium nur eine leichte sedative Wirksamkeit zukommt, die zudem noch außerordentlich uneinheitlich ist. Es war keine gesetzmäßige Beziehung der Wirkungsintensität zu der Menge der verabfolgten Droge aufzufinden. Vor allem war eine sehr unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Tiere gegenüber vib. prunifol. zu beobachten. Mit steigender Dosierung war eine Vertiefung der sedativen Wirksamkeit erkennbar. Die beste Wirkung trat nach Mengen von 0,150—0,300 g/kg K. G. ein. Bei einzelnen Tieren konnte beobachtet werden, daß nach 0,150—0,175 g/kg z. B. die Coffeinerregung deutlich, nach 0,200—0,250 g/kg dagegen kaum abgeschwächt war, während bei den gleichen Tieren nach 0,300 g/kg wieder eine sehr gute sedative Wirkung zu erkennen war. Einige Tiere reagierten erst bei der angewandten Höchstdosis von 0,300 g/kg, während wieder andere, die schon bei ganz niederen Dosen eine deutliche Beruhigung zeigten, bei 0,300 g/kg mit gesteigerter Erregung antworteten.

Durch Tinctura viburni prunifolii konnte schon in Mengen von 0,050 g/kg mehrfach eine ausreichende Beruhigung erzielt werden. Nach 0,100 g/kg war teilweise ein guter sedativer Effekt, nach 0,200 g/kg jedoch die beste Wirkung zu beobachten. Die Wirkung der Tinktur war im Vergleich zur Droge einheitlicher, obwohl auch nach Anwendung der Tinktur eine individuelle Empfindlichkeit festzustellen war, so daß für die einzelnen Tiere die wirksame Dosis außerordentlich verschieden war.

Mehrere Tiere verhielten sich bei allen Mengen absolut refraktär. Auf ihren Bewegungskurven zeigte sich nur die Erregung und erhöhte

Aktivität nach Coffein. Nach Eingabe der pulverisierten Droge erfolgte der Wirkungsbeginn nach 30—90 Minuten, während nach der Verwendung der Tinktur ein sedativer Effekt ziemlich einheitlich nach 60 Minuten eintrat.

Mit Extractum Radicis Valerianae konnte in mehreren Fällen schon nach 0,020 g/kg ein, wenn auch geringer, sedativer Effekt erzielt werden. Mit 0,040 g/kg fand sich bei fast allen Tieren eine nachweisbare Coffeindämpfung, doch war diese nur in etwa der Hälfte der Fälle so intensiv, daß längere Ruhepausen zu verzeichnen waren. Die Empfindlichkeit für Rad. Valerian. ist ebenfalls individuell verschieden und der Erfolg bei den einzelnen Dosierungen nicht einheitlich.

Tinctura Radicis Valerianae bewirkte in einer 0,020 g/kg Extrakt entsprechenden Menge bei mehreren Tieren einen gut meßbaren sedativen Erfolg. Aber auch nach Anwendung der Tinktur war bei einigen Tieren nur eine geringe oder gar keine Änderung der Coffeinerregung nachweisbar. Mit 0,050 g/kg konnte bei allen Tieren eine Beeinflussung der Coffeinerregung erzielt werden. Die meisten Tiere ließen eine hochgradige Dämpfung der Coffeinwirkung erkennen. Somit ist nach Anwendung der Tinktur von Rad. Valerian. eine gewisse Gesetzmäßigkeit zwischen Dosierung und Wirkung zu beobachten.

Nach Luminalgaben war die Reaktionsweise bei allen Tieren einheitlich und eindeutig. 0,010 g/kg K. G. konnte noch nicht als wirksame Dosis angesehen werden. Nach 0,020 g/kg Luminal war jedoch schon bei allen Tieren eine Coffeinerregung nicht mehr bemerkbar. Einige Versuche mit 0,040 g/kg zeitigten bei allen Tieren leicht narkotische Zustände.

Ein Vergleich der sedativen Wirksamkeit der untersuchten Substanzen ergibt demnach:

Extract. viburn. prunifol. weist eine schwächere sedative Wirksamkeit auf, als die daraus hergestellte Tinktur. Während mit dem Extrakt eine brauchbare Änderung der Coffeinerregung im Sinne einer Beruhigung erst mit 0,175—0,300 g/kg erfolgte, konnte mit der Tinktur diese schon bei einer Dosierung erzielt werden, die 0,050 bis 0,100 g/kg der Droge entsprach.

Eine Gesetzmäßigkeit zwischen Dosierung und Intensität der Wirkung ist bei beiden Darreichungsformen nicht aufzuzeigen, ferner war die individuelle Empfindlichkeit der Tiere gegenüber beiden Bereitungsformen ohne Unterschied.

Bei Prüfung der sedativen Wirksamkeit von Radicis Valerian. ergab sich kein Unterschied in der Wirkung zwischen pulverisierter Droge und daraus bereiteter Tinktur. Droge und Tinktur bewirkten in Mengen von 0,030 und 0,050 g/kg die beste Abschwächung der Coffeinerregung.

Ein Vergleich von Cortex viburni prunifolii und Radix Valerianae ergibt, daß Rad. Val. eine stärkere sedative Wirksamkeit besitzt als viburnum prunifolium. 0,175—0,300 g/kg Extr. viburn. prunifol. bewirkten etwa den gleichen sedativen Effekt — gemessen an einer Abschwächung der Coffeinerregung — wie 0,030—0,050 g/kg Extr. Rad. Valerian. Nach Eingabe der Drogen von viburn. prunifol. und Rad.

Valerianae in Form einer Tinktur lag der Zeitpunkt des Wirkungseintritts wesentlich früher.

Eine einigermaßen gesetzliche Beziehung zwischen Dosierung und Wirkung konnte allenfalls bei Rad. Valerian. beobachtet werden, während eine solche für viburn. prunifol. nicht aufzuzeichnen war.

Die Verschiedenheit der Wirksamkeit und des Wirkungseintritts nach Darreichung der pulverisierten Droge oder deren Tinktur ist offenbar eine Folge der verschiedenen Resorptionsverhältnisse. Tinkturen, von Ballaststoffen befreit, ergaben einheitlichere Erfolge, als die pulverisierte Droge. Die bessere Wirkung der Tinkturen kann auf die Alkoholzufuhr nicht zurückgeführt werden, da durch einige Versuche mit entsprechenden Mengen Alkohol kein sedativer Effekt zu erzielen war.

Um einen sicheren Vergleichsmaßstab bezüglich der sedativen Wirksamkeit der Drogen zu erhalten, war Luminal in die Untersuchungen einbezogen worden. Nach oraler Gabe von 0,020 g/kg K. G. Luminal, einer Dosierung, bei der keine der untersuchten Drogen und Tinkturen einen brauchbaren sedativen Effekt hatten erkennen lassen, war eine sichere und stets reproduzierbare Dämpfung der Coffeinerregung erkennbar. Es konnte auf diese Weise nochmals gezeigt werden, daß die sedative Wirksamkeit der Drogen eine außerordentlich leichte und unsichere ist. Außerdem war durch die Versuche mit Luminal und die damit erzielten einheitlichen Erfolge die Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der Methode unter Beweis gestellt.

Es ergibt sich nun die Frage, worauf die sedative Wirksamkeit von Cortex viburni prunifolii zurückzuführen ist. Wie schon erwähnt, ist aus der Viburnumrinde (3) neben anderen Substanzen Valeriansäure isoliert worden, außerdem ein Harz, das bei der Verseifung Valeriansäure abspaltet. Es ist auf Grund unserer vergleichenden Versuche mit Radix Valerianae, der eine stärkere sedative Wirksamkeit als viburn. prunifol. zukommt, wahrscheinlich, daß die sedative Wirksamkeit von viburn. prunifol. auf den Gehalt an Valeriansäure zurückzuführen ist. Der verspätete Wirkungseintritt mag damit zusammenhängen, daß aus dem in der Droge enthaltenen Harz ein Teil der Valeriansäure erst abgespalten werden muß.

Ob einem außerdem aus der Viburnumrinde isolierten amorphen Alkaloid eine besondere sedative Wirksamkeit zukommt, wie dies ähnlich für Valeriana bekannt ist (6), müßte eine Untersuchung des reinen Alkaloids ergeben.

Da selbst durch Radix Valerian. eine nur leichte sedative Wirkung zu erzielen ist, und von Cortex viburn. prunifol. etwa die 5—6fache Menge erforderlich ist, um einen ähnlichen Erfolg zu erreichen, dürfte der Droge keine therapeutische Brauchbarkeit zukommen. Die Tinktur zeigt eine bessere Wirksamkeit, die aber diejenige der Tinct. Rad. Valerian. nicht erreicht.

Zusammenfassung.

In 200 Versuchen wurde an Ratten die Wirkung von Cortex viburni prunifolii geprüft und die sedativen Eigenschaften mit denen von Radix Valerianae sowie Phenylaethylbarbitursäure (Luminal) verglichen.

1. Cortex viburni prunifolii kommt nur eine leichte sedative Wirksamkeit zu, die zudem noch außerordentlich wechselnd ist.

2. Es besteht keine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Intensität der Wirkung und der Dosierung.

3. Die besten sedativen Wirkungen wurden durch Mengen von 0,175—0,300 g/kg K. G. der pulverisierten Droge erzielt. Darreichung der Tinktur von viburn. prunifol. hatte bessere und einheitlichere sedative Wirkungen zur Folge als die der Droge.

4. Die sedative Wirkung von viburni prunifolii wird durch Valeriansäure hervorgerufen, die in der Droge enthalten ist und z. T. aus einem Harz durch Verseifung abgespalten wird.

5. Die tödliche Dosis liegt für Ratten noch oberhalb 4 g/kg K. G.

6. Viburn. prunifol. hat eine 5—6mal schwächere Wirkung als Radix Valerianae.

7. Ein Vergleich der Wirkung von Phenylaethylbarbitursäure mit viburn. prunifol. sowie Radix Valerian. ergab, daß durch Luminal schon von 0,020 g/kg einheitliche und stets reproduzierbare Effekte erzielt wurden.

8. Eine therapeutische Brauchbarkeit kann der untersuchten Droge wegen der geringen und uneinheitlichen Wirkung nicht beigemessen werden.

Literaturnachweis.

1. Hager:
   Handbuch der pharmazeutischen Praxis.
2. Youngken, Heber W.:
   J. americ. pharmaceut. Assoc. 19 (680—704) 1930.
3. Heyl, Frederick W. and Charles Borkenbus:
   Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42 Nr. 8 1920.
4. Kochmann und Kunz:
   Naunyn-Sehmiedeberg Bd. 181/1936 (421—436).
5. A. Krautwald, G. Kuschinsky und H. Riedel:
   Naunyn-Schmiedeberg Bd. 193/1939 (220—230).
6. Supniewski, Jounsz Wiktor, Emil Taschner:
   Bull. internat. Acod. pol. Sei Cl. Méd. Nr. 7/10 1935.
7. Darmstaedter, Ernst:
   Heil- und Gewürzpflanzen 15 (13—20) 1932.
8. Nolle:
   Abt. für exp. Path. und Pharmakol. Staatl. Chemo-Pharmaceut. Forsch.-Inst. Moskau 1930.
9. Druckrey, H., und G. Köhler:
   Naunyn-Schmiedeberg Bd. 183/1936.
10. Haffner:
    Münch. Med. Wochenschrift 1929 (271).

Lebenslauf.

Am 11. März 1910 wurde ich, Gertrud Lehr, zu Sablon bei Metz (Lothringen) geboren als Tochter des Diplom-Ingenieurs Albert Lehr und seiner Ehefrau Luise, geb. Leitz.

Meine Schulbildung begann ich im Herbst 1915 in Freiburg i. Br. und beendete sie vorläufig mit dem Abschluß des Lyzeums zu Riedenburg bei Bregenz im Sommer 1926. Nach vierjähriger Bürotätigkeit trat ich im Oktober 1931 nach bestandener Aufnahmeprüfung in die Unterprima der Hindenburg-Oberrealschule zu Freiburg i. Br. ein, an der ich im Frühjahr 1933 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1933 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Freiburg i. Br., wo ich während der ganzen Studienzeit verblieb. Im April 1935 legte ich das sogenannte Vorphysikum ab, im April 1936 das Physikum. Am 3. Juli 1939 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Am 1. September 1939 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Das Pflichtassistentenjahr absolvierte ich bis 1. März 1940 an der IV. med. Universitätsklinik, Berlin, seither an der Universitäts-Kinderklinik, Freiburg i. Br.

Für die Stellung des Themas, wertvolle Anregungen sowie die Überlassung der Apparate danke ich Herrn Dr. Krautwald.